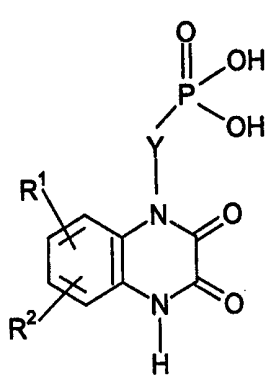


PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07F 9/6509, 9/6558	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/10355 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. März 1999 (04.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE98/02462 (22) Internationales Anmeldedatum: 17. August 1998 (17.08.98) (30) Prioritätsdaten: 197 37 446.8 22. August 1997 (22.08.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PETROV, Orlin [BG/DE]; Friedrichshaller Strasse 7b, D-14199 Berlin (DE). SKÖTSCH, Carlo [DE/DE]; Beatestrasse 28c, D-13505 Berlin (DE). NEH, Harribert [DE/DE]; Joachim-Friedrich-Strasse 18, D-10711 Berlin (DE). NICKISCH, Klaus [DE/DE]; Zescher Strasse 14, D-12307 Berlin (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING PHOSPHONIC ACID DERIVATIVES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PHOSPHONSÄUREDERIVATEN  (I) (57) Abstract The invention relates to a method for producing compounds of formula (1). (57) Zusammenfassung Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) beschrieben.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von Phosphonsäurederivaten

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Derivaten der 2,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxaline-1-alkylphosphonsäure.

5

Zahlreichen Publikationen (zum Beispiel C.F. Bigge et. al. J. Med. Chem. 1995, 3720; J. Ohmori et al. J. Med. Chem. 1994, 467) ist zu entnehmen, daß Chinoxalindionderivate Affinität zu den AMPA-Rezeptoren besitzen und als Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des Zentralen Nervensystems
10 geeignet sind. Durch besonders hohe Affinität zu den AMPA-Rezeptoren zeichnen sich Chinoxalindionderivate aus, die in 1-Stellung mit einem Alkylphosphonsäure-Rest substituiert sind. Hochwirksame und selektive Antagonisten des AMPA-Rezeptors sind beispielsweise in WO 9425469 beschrieben.

15

Die Herstellung der als Arzneimittel geeigneten Chinoxalindion-1-alkylphosphonsäuren erfolgt zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse des entsprechenden Alkylesterderivates im letzten Reaktionsschritt. Als besonders gut wirksame Verbindungen erwiesen sich solche Chinoxalindion-
20 phosphonsäuren, die zusätzlich mindestens einen halogenierten Alkyl-Substituenten enthalten. Eine bekannte Hydrolysemethode stellt die Behandlung des Esters mit konz. Salzsäure dar. Nachteilig an dieser Methode ist jedoch, daß eine partielle Verseifung des Halogens am Alkylrest stattfindet, die bei genügend langer Reaktionszeit das unerwünschte Nebenprodukt zum
25 Hauptprodukt macht. Beispielsweise führt die partielle Verseifung der Trifluormethylgruppe zur Bildung der entsprechenden Carbonsäure als unerwünschtem Nebenprodukt (ca. 20%). Da das Nebenprodukt ähnliche Kristallisationseigenschaften hat wie das Endprodukt, ist eine Abtrennung der Verunreinigung durch Kristallisation nicht möglich und das Verfahren somit nicht
30 für die großtechnische Synthese einsetzbar.

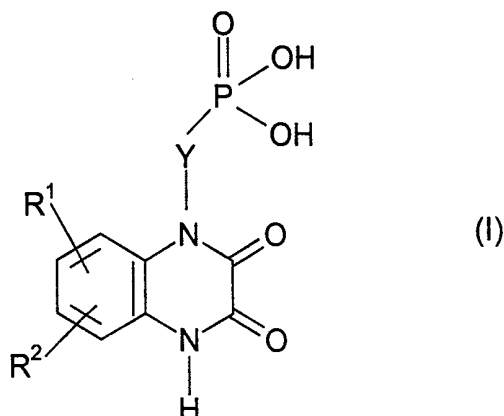
Eine alternative Hydrolysemethode zur Herstellung der Phosphonsäure basiert auf der Behandlung mit Trimethylsilylbromid in Acetonitril. Diese Methode ist
35 wegen des hohen Reagenzpreises, der sich anschließenden aufwendigen chromatographischen Reinigung und den nicht befriedigenden Ausbeuten ebenfalls für eine großtechnische Anwendung ungeeignet.

Eine im Prinzip ebenfalls bekannte basische Hydrolyse des Esters ist wegen der Instabilität des Endproduktes in alkalischem Milieu nicht anwendbar.

- Es stellte sich daher die Aufgabe, ein technisch anwendbares Verfahren zur Hydrolyse des Phosphonates zur Verfügung zu stellen, das die Bildung von Nebenprodukten vermeidet, so daß aufwendige Trennoperationen nicht erforderlich sind, sondern in guten Ausbeuten eine leichte Isolierung und Aufreinigung des Endproduktes ermöglicht wird.
- 10 Es wurde nun gefunden, daß überraschenderweise der Phosphonsäureester mit konz. Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur vollständig in die Phosphonsäure überführt wird, ohne daß zusätzlich vorhandene Halogenalkyl-Substituenten ebenfalls hydrolysiert werden. Die vollständige Unterdrückung der Hydrolyse beispielsweise einer Trifluormethylgruppe ist besonders
- 15 überraschend, da das Erhitzen mit konz. Schwefelsäure als bevorzugte Methode zur Verseifung von Trifluormethylgruppen beschrieben ist (J. Fluor. Chem. 1990, 365).

- Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung der Produkte in sehr guten Ausbeuten und ohne aufwendige Trennoperationen, da die Bildung von Nebenprodukten deutlich herabgesetzt ist. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist darin zu sehen, daß das Endprodukt in einer leicht filtrierbaren lagerstabilen Form anfällt.
- 20

- 25 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



worin

-3-

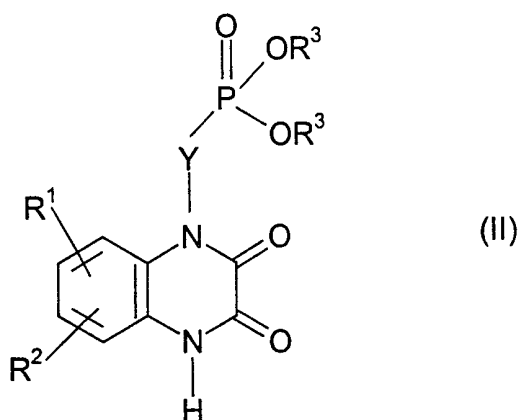
R¹ mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl,

R² Wasserstoff, Halogen, NO₂, Cyano, NR⁶R⁷, gegebenenfalls substituiertes C₆₋₁₂-Aryl, gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit
 5 1-3 N,- O- oder S-Atomen, C₁₋₆-Alkyl, das mit Halogen, C₆₋₁₂-Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

Y geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₆-Alkylen und

10 R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Phenyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff,- Schwefel- oder Stickstoffatom enthalten und substituiert sein kann oder einen ungesättigten
 5-gliedrigen Heterocyclus bilden, der 1-3 N-Atome enthalten und substituiert
 15 sein kann, bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



20

worin R¹, R² und Y die obige Bedeutung haben und R³ C₁₋₆-Alkyl ist, mit konz. Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur hydrolysiert.

25

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, die Racemate und Enantiomeren.

Die Substituenten R¹ und R² können in beliebiger Position stehen, bevorzugt in 6- und/oder 7-Stellung.

30

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest zu verstehen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, wobei C₁₋₄-Alkylreste bevorzugt werden.

- 5 Ist der Alkylrest halogeniert, so kann dieser ein- bis mehrfach bzw. perhalogeniert vorliegen.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom und Jod zu verstehen.

Als bevorzugt für R¹ ist Trifluormethyl zu betrachten.

- 10 Als bevorzugt für R² ist NR⁶R⁷ zu betrachten.

- Der Arylrest hat jeweils 6-12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl. Unter Heteroaryl sind jeweils gegebenenfalls substituierte 5-Ring Heteroaromaten mit 1 - 2 N-, O- oder S-
15 Atomen zu verstehen wie z.B. Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol oder gegebenenfalls substituierte 6-Ring-Heteroaromaten mit 1 - 3 N-Atomen wie Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin.

- Als Substituenten des Aryl- und Heteroaryl-Restes, die ein- bis dreifach
20 auftreten, sind jeweils Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, Nitro, Trifluormethyl oder C₁₋₄-Alkyl geeignet.

- Bilden R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten Heterocyclus, so ist beispielsweise Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin,
25 Thiomorpholin, Hexahydroazepin oder Piperazin gemeint. Der Heterocyclus kann 1-3-fach substituiert sein mit C₁₋₄-Alkyl oder einem gegebenenfalls mit Halogen substituierten Phenyl-, Benzyl- oder Benzoylrest. Beispielsweise seien genannt N-Methyl-piperazin, 2,6-Dimethylmorpholin, Phenylpiperazin oder 4-(4-Fluorbenzoyl)-piperidin.

- 30 Bilden R⁶ und R⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen ungesättigten Heterocyclus, so seien beispielsweise Imidazol, Pyrazol, Pyrrol und Triazol genannt, die ein- bis zweifach mit Cyano, C₁₋₄-Alkyl oder Phenyl substituiert sein können.

- 35 Als Alkylengruppe sei beispielsweise genannt:
Methylen, Ethylen, 1- oder 2-Propylen, Ethylethylen, Trimethylen, Tetramethylen, 1,2-Dimethylethylen.

Die Hydrolyse der Verbindungen der Formel II wird im allgemeinen in konz. wässriger Schwefelsäure mit einem Gehalt von 50 - 90 Gew. %, vorzugsweise 60 - 70 Gew. %, vorgenommen. Begünstigt wird die Umsetzung, wenn bei
5 erhöhter Temperatur, beispielsweise im Temperaturbereich von 50 - 120 °C, vorzugsweise bei 70 - 90°C, gearbeitet wird. Die Reaktion ist im allgemeinen nach 0,5 bis 2 Stunden beendet.

Es hat sich als vorteilhafte Methode erwiesen, aus dem Reaktionsgemisch das
10 Endprodukt durch Ausrühren mit Wasser zu fällen - gegebenenfalls nach schwachem Abkühlen des Reaktionsgemisches. Man isoliert nach dem erfindungsgemäßen Verfahren überraschenderweise die lagerstabile Anhydrat-Form. Nach den bisher bekannten Verfahren (zum Beispiel WO 9425469) fiel die Monohydrat-Form des Produktes an, das auch unter verlängerten
15 Trocknungsbedingungen den Wassergehalt nicht verringert. Erst bei Lagerung bildet sich langsam die stabile Anhydrat-Form des Produktes.

Diese Umwandlung führt zu einer unerwünschten Veränderung des Gehaltes zur Einwaage und einer damit verbundenen schwierigen Handhabung der
20 Substanz im Hinblick auf die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung. Die Erfindung betrifft auch die Anhydrat-Kristallform der [3,4-Dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-trifluormethyl-1(2H)-quinoxaliny]-methyl-phosphon-säure sowie das Verfahren zu deren Herstellung.

25 Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise können die Verbindungen der Formel II nach den in WO 9425469 oder WO 9719066 beschriebenen Verfahren synthetisiert werden.

30 Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren erläutern.

Beispiel 1Anhydrat-Kristallform der [3,4-Dihydro-7-(4-morpholinyl)-2,3-dioxo-6-trifluormethyl-1(2H)-chinoxaliny]-methyl-phosphon-säure

5

129 ml Wasser werden in einem 2 l Dreihalskolben vorgelegt. Dazu werden 162 ml Schwefelsäure unter Wasserkühlung innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Anschließend werden 123 g des Diethylphosphonsäureesters zur hergestellten 70%igen Schwefelsäure bei 80 °C unter Rühren zugefügt. Danach wird der

10 Ansatz auf 65 °C gekühlt und bei der gleichen Temperatur mit 700 ml Wasser versetzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 1 Stunde bei 15 °C gerührt und der weiße Niederschlag anschließend filtriert. Die erhaltenen Kristalle werden zweimal mit je 120 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet.

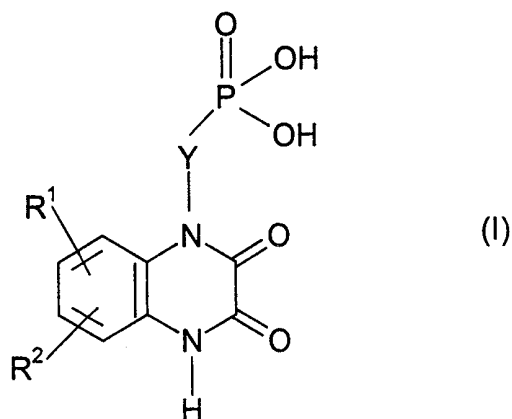
15

Es werden 106,9 weiße Kristalle erhalten. Wassergehalt (Karl-Fischer) 0.22%. Ausbeute: 98,2% der Theorie (korr.) Schmelzpunkt > 300 °C.

Patentansprüche

1.) Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I

5



worin

R¹ mit Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkyl,

10

R² Wasserstoff, Halogen, NO₂, Cyano, NR⁶R⁷, gegebenenfalls substituiertes C₆₋₁₂-Aryl, gegebenenfalls substituiertes 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl mit 1-3 N-, O- oder S-Atomen, C₁₋₆-Alkyl, das mit Halogen, C₆₋₁₂-Aryl oder Heteroaryl substituiert sein kann,

15

Y geradkettiges oder verzweigtes C₁₋₆-Alkylen und

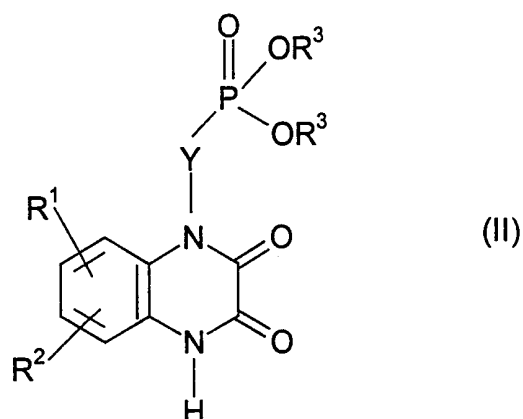
20

R⁶ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁₋₄-Alkyl, Phenyl oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthalten und substituiert sein kann oder einen ungesättigten 5-gliedrigen Heterocyclus bilden, der 1-3 N-Atome enthalten und substituiert sein kann, bedeuten,

25

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

-8-



worin R^1 , R^2 und Y die obige Bedeutung haben und R^3 C_{1-6} -Alkyl ist, mit konz. Schwefelsäure bei erhöhter Temperatur hydrolysiert.

5

2.) Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^2 NR^6R^7 bedeutet.

3.) Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von 7-Morpholino-2,3-dioxo-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-1-methyl-phosphonsäure

10

4.) Anhydrat-Kristallform der 7-Morpholino-2,3-dioxo-6-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-1-methyl-phosphonsäure

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 98/02462

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07F9/6509 C07F9/6558

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 94 25469 A (SCHERING AG) 10 November 1994 cited in the application see examples 6,7 ---	1-4
Y	WO 96 12724 A (SCHERING AG) 2 May 1996 See Page 6, Last paragraph until Page 7, Line 3 and example 3 ---	1-4
Y	US 4 650 613 A (MITCHELL J. PULWER) 17 March 1987 See example 3 and Claim 1 ---	1-4
Y	US 4 065 491 A (TODOR PFLIEGEL) 27 December 1977 see claim 1 --- -/--	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 January 1999

Date of mailing of the international search report

15/02/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int .tional Application No

PCT/DE 98/02462

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R.G.PEWS: "Aromatic fluorine chemistry. Part 1. 3,4-difluorobenzoic acid and derivatives via 3,4-difluorobenzo- trifluoride" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY., vol. 50, no. 3, 1990, pages 365-370, XP002091526 LAUSANNE CH cited in the application see the whole document ---	1-4
A	DE 195 45 251 A (SCHERING AG) 28 May 1997 see example 6 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 98/02462

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9425469 A	10-11-1994	DE 4314591 A DE 4344486 A AU 690550 B AU 6675594 A CA 2161425 A CZ 9502828 A EP 0696288 A FI 955140 A HU 73676 A JP 8508037 T NO 954315 A NZ 265599 A PL 317075 A SK 131895 A US 5750525 A ZA 9402972 A	09-02-1995 22-06-1995 30-04-1998 21-11-1994 10-11-1994 14-02-1996 14-02-1996 27-10-1995 30-09-1996 27-08-1996 28-12-1995 24-10-1997 03-03-1997 03-07-1996 12-05-1998 19-01-1995
WO 9612724 A	02-05-1996	DE 4439492 A CA 2203656 A EP 0788503 A JP 10507459 T	02-05-1996 02-05-1996 13-08-1997 21-07-1998
US 4650613 A	17-03-1987	NONE	
US 4065491 A	27-12-1977	CS 183133 B DD 118435 A	31-05-1978 05-03-1976
DE 19545251 A	28-05-1997	AU 1867497 A CA 2238023 A CZ 9801604 A WO 9719066 A EP 0876357 A NO 982349 A PL 326844 A	11-06-1997 29-05-1997 16-09-1998 29-05-1997 11-11-1998 01-07-1998 26-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/02462

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07F9/6509 C07F9/6558

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 94 25469 A (SCHERING AG) 10. November 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiele 6,7 ---	1-4
Y	WO 96 12724 A (SCHERING AG) 2. Mai 1996 siehe Seite 6, letzte Absatz bis Seite 7, Zeile 3 und Beispiel 3 ---	1-4
Y	US 4 650 613 A (MITCHELL J. PULWER) 17. März 1987 siehe Beispiel 3 und Anspruch 1 ---	1-4
Y	US 4 065 491 A (TODOR PFLIEGEL) 27. Dezember 1977 siehe Anspruch 1 ---	1-4
	--- -/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

„B“ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

„A“ Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

„E“ älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

„L“ Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

„O“ Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

„P“ Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

„T“ Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

„X“ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

„Y“ Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

„&“ Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Januar 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/02/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/02462

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	R.G.PEWS: "Aromatic fluorine chemistry. Part 1. 3,4-difluorobenzoic acid and derivatives via 3,4-difluorobenzo- trifluoride" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY., Bd. 50, Nr. 3, 1990, Seiten 365-370, XP002091526 LAUSANNE CH in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-4
A	DE 195 45 251 A (SCHERING AG) 28. Mai 1997 siehe Beispiel 6 -----	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 98/02462

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9425469 A	10-11-1994	DE 4314591 A	09-02-1995
		DE 4344486 A	22-06-1995
		AU 690550 B	30-04-1998
		AU 6675594 A	21-11-1994
		CA 2161425 A	10-11-1994
		CZ 9502828 A	14-02-1996
		EP 0696288 A	14-02-1996
		FI 955140 A	27-10-1995
		HU 73676 A	30-09-1996
		JP 8508037 T	27-08-1996
		NO 954315 A	28-12-1995
		NZ 265599 A	24-10-1997
		PL 317075 A	03-03-1997
		SK 131895 A	03-07-1996
		US 5750525 A	12-05-1998
		ZA 9402972 A	19-01-1995
WO 9612724 A	02-05-1996	DE 4439492 A	02-05-1996
		CA 2203656 A	02-05-1996
		EP 0788503 A	13-08-1997
		JP 10507459 T	21-07-1998
US 4650613 A	17-03-1987	KEINE	
US 4065491 A	27-12-1977	CS 183133 B	31-05-1978
		DD 118435 A	05-03-1976
DE 19545251 A	28-05-1997	AU 1867497 A	11-06-1997
		CA 2238023 A	29-05-1997
		CZ 9801604 A	16-09-1998
		WO 9719066 A	29-05-1997
		EP 0876357 A	11-11-1998
		NO 982349 A	01-07-1998
		PL 326844 A	26-10-1998